Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen.
Vorstand: Professor Dr. med., Dr. phil. Konrad Schübel.

Vergleichende Untersuchungen über die Vergiftungsgeschwindigkeit von g-Strophanthin, Scillaren, Folinerin, Adovern und Convallan in Kombination mit Chinidin am überlebenden Herz von Rana temporaria.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von **Arthur Schiller** aus Erlangen.

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Dezember 1937.

1939 №39

Dekan: Professor Dr. med. Richard Creving.

Referent: Professor Dr. med., Dr. phil. Konrad Schübel.

In Dankbarkeit meinen lieben Eltern.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Inhaltsübersicht.

I. Einführung.

Einige Vorbemerkungen über Chinin, Chinidin, Digitaliskörper, wie g-Strophanthin, Scillaren, Folinerin, Adovern und Convallan.

Über die Kombination von Chinin bzw. Chinidin mit „Herzmitteln".

Die zur Prüfung verwandten Präparate.

Methodik.

II. Eigene experimentelle Untersuchungen an überlebenden Froschherzen.

a) Versuche an überlebenden Herzen von Rana esculenta.
Über die Wirkung von Chinin.
Über die Wirkung von Chinidin.

b) Versuche an überlebenden Herzen von Rana temporaria.

A) Kombination von g-Strophanthin mit Chinidin.

a) Chinidinwirkung auf das mit g-Strophanthin vorbehandelte Herz.

b) g-Strophanthinwirkung auf das mit Chinidin vorbehandelte Herz.

c) Chinidin-g-Strophanthin-Wirkung bei gleichzeitiger Verabfolgung in Mischung.

B) Kombination von Scillaren mit Chinidin.

a) Chinidinwirkung auf das mit Scillaren vorbehandelte Herz.
b) Scillarenwirkung auf das mit Chinidin vorbehandelte Herz.
c) Chinidin-Scillaren-Wirkung bei gleichzeitiger Verabfolgung als Gemisch.

C) Herzwirkung bei Kombination von Folinerin mit Chinidin.

a) Chinidinwirkung nach Vorbehandlung des isolierten Herzens mit Folinerin.
b) Folinerinwirkung nach Vorbehandlung mit Chinidin.
c) Chinidin-Folinerinwirkung bei gleichzeitiger Zugabe.

D) Kombination von Adovern „Roche“ mit Chinidin.

a) Analyse der Adovernwirkung.
b) Chinidinwirkung nach Vorbehandlung mit Adovern.
c) Adovernwirkung nach vorheriger Chinidinvergiftung.
d) Kombinierte Chinidin-Adovern-Wirkung nach vorheriger Mischung beider Arzneimittel.

E) Kombination von Convallan mit Chinidin.

a) Analyse der Convallanwirkung.
b) Chinidinwirkung nach Vorbehandlung mit Convallan.
c) Convallanwirkung nach Chinidinvorbereitung.
d) Über die kombinierte Wirkung von Chinidin-Convallan in Mischung.

III. Diskussion der Ergebnisse.

IV. Zusammenfassung.

Einführung.

Vorbemerkungen über Chinin und Chinidin.

Die Chinaalkaloide, besonders das Chinin, werden nach Santesson (1) als lähmende, die Lebenstätigkeit der Zellen, Gewebe und Organismen abschwächende Gifte angesehen. S. G. Zondek (2) bezeichnet das Chinin als typisches Protoplasmagift, das ohne Auswahl fast jede Zelle angreift und bei höherer Konzentration vernichtet. Konzentrationen von 1 : 20,000 bewirken am Froschherzen noch diastolischen Stillstand, dem erst später der der Vorhöfe folgt. Nach Zufuhr von Chinin 1 : 1,000 kam das Herz in ungefähr einer Minute zum Stillstand. Die Wirkung des Chinins am Froschherzen beruht darauf, daß der Herzmuskel seine Kontraktionsfähigkeit einbüßt. Auswaschen des Chinins aus dem Herzen erfolgt langsam. Zusammenfassend wird nach Starkenstein (3) durch Chinin die Reizbildung und Reizleitung gehemmt, die Reizbarkeit vermindert, die Refraktärphase verlängert, die Kontraktilität herabgesetzt, der Tonus bleibt unbeeinflußt. Nur zwei Angaben fallen aus diesem Schema heraus. Rhode (4) erwähnt, daß zu Beginn der Wirkung einer Vergiftung „mittleren Grades" eine Leistungssteigerung festgestellt werden konnte. Auch Pels Leusden (5) kommt an Hand von Versuchen mit Chinin am überlebenden Herzen zu dem Ergebnis, daß Chininkonzentrationen von 1 : 10,000 000 bis 1 : 1,000 000 zunächst eine Tonussteigerung und Leistungssteigerung des Herzens herbeiführen. Demgegenüber steht eine bald einsetzende, langsam fortschreitende Verlangsamung der Frequenz. Nur einmal hat er die auch von Santesson beobachtete Frequenzzunahme gesehen.

Das Chinidin, ein rechtsdrehendes Stereoisomeres des Chinins Rhode (4) wirkt nach Pels Leusden (5) grundsätzlich ähnlich wie Chinin, wenn auch die Grenzen seiner Wirksamkeit andere sind. Der toxi-

schen Wirkung nach fanden es Veley und Waller (6) nicht so giftig wie Chinin. Die Leistungsfähigkeit des Froschmuskels wird durch Chinidin vorübergehend erhöht Rhode (4). Töten große Gaben von Chinin das Herz in wenigen Minuten, so kann das Herz dieselbe Dosis von Chinidin eine Weile ertragen, ohne erholungsunfähig zu werden Frey (7). F. B. Hofmann (8) beobachtete an ausgeschnittenen, mit Locke'scher Lösung durchströmten Hunde- und Katzenherzen eine Abnahme der Kontraktionsstärke, die auch nach dem Auswaschen mit Locke'scher Lösung nicht mehr zur Norm zurückkehrte. Die Schädigung des Herzschlages wird umsomehr irreparabel, je länger die Chinidinwirkung anhält. Zusammenfassend findet F. B. Hofmann, daß das Chinidin die Stärke der Vorhofskontraktionen beträchtlich herabsetzt, die Schlagfrequenz jedoch nur ganz unwesentlich. Außerdem wird die Reizbarkeit sehr stark verringert. Nach Frey (9) erfahren die mit der Bildung von Potentialdifferenzen einhergehenden Prozesse eine konstante Hemmung. Therapeutische Bedeutung erlangte das Chinidin durch seine flimmerwidrige Wirkung; es ist das wirksamste Mittel gegen Vorhofflimmern W. Frey (10 u. 7). In 50% der Fälle mit Vorhofflimmern gelang es, die bestehende absolute Herzunregelmäßigkeit zu beseitigen. Auf die Kontraktionskraft wirkt Chinidin hemmend. Die Beseitigung des Flimmerns beruht auf Hemmung der Reizbildung und Reizbarkeit im Bereich der Vorhofsmuskulatur. Die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit ist meist verlängert. Bei insuffizienten Herzen hat der Chinidintherapie stets eine Digitaliskur vorauszugehen. In neuester Zeit waren es vor allem Meijboom (11) und Paul v. Morawitz (12), welche die Chinidintherapie festigten.

Vorbemerkungen über die „Digitaliskörper".

Man spricht oft kurzweg von „Digitaliskörpern" und schließt damit in die Gruppe der aus dem Fingerhutblatt gewonnenen Substanzen die große Zahl der Stoffe mit ein, die sonst noch im Pflanzen- und Tierreich vorkommend, in ihrer Wirkung auf das Herz sich weitgehend gleichen Dr. L. Müller (13). Es seien hier angeführt die Strophanthine, das Scillain der Meerzwiebel, das Convallarin des Maiglöckchens, das Adonidin aus Adonis vernalis. Auch im Oleander, in den Helleborusarten, im Goldlack, ja sogar im Hautdrüsensekret der Kröte finden sich Stoffe dieser Art. Als Glykoside erstreckt sich ihre Wirkung auf die

Herzmuskulatur, das Gefäßsystem und auf das vegetative Nervensystem. Ihre Bedeutung liegt darin, daß beide Wirkungen eine bessere Füllung des arteriellen und eine Entlastung des venösen Systems hervorrufen. Unterschiede zeigen diese „Herzmittel" jedoch in ihrer rascheren oder langsameren Wirkung, in ihrer Kumulationsneigung und in ihrer Toxizität. Die Diurese wird verschieden stark beeinflußt. Verschieden ist auch die Wirkung auf die Muskulatur des Herzens und das Reizleitungssystem, damit auf die Rythmusstörungen.

Über Digitalis berichtet Starkenstein (3), daß dieses die Herzzentren erregt (im Sinus allerdings nur im ersten Stadium der Wirkung), die Reizleitung hemmt, die Reizbarkeit vermindert, die Refraktärphase verlängert; die Kontraktilität des nicht geschädigten Herzens wird vermindert und der Tonus erhöht. Die Wirkung der Digitaliskörper beruht nach W. Frey (10) auf zentraler Vaguserregung, welche die Überleitung von Reizen vom Vorhof zu den Kammern erschwert. Die Muskelwirkung besteht in Vermehrung der diastolischen Dehnbarkeit unter gleichzeitiger Erhöhung der systolischen Kontraktionsenergie. Ein der Digitalis sehr nahestehender und in seiner Wirkung gleichzusetzender herzwirksamer Körper ist das Strophanthin. Die Vergiftungszeit bei Strophanthin 1:400,000 betrug für das Landfroschherz im Mittel 15,8 ± 2,9 Min. Nach Gehlen (25) liegt dieser Wert höher als der von Fasching angegebene. Für die g-Strophanthinkonzentration 1:200,000 fand Schmitt (14) eine Vergiftungszeit von 11 Minuten. Der Stillstand erfolgte in Systole, bei schwächeren Konzentrationen von 1:500,000 jedoch in Mittelstellung. Ein Auswaschen von Strophanthin aus dem Herzen ist nach Fasching (15) nicht möglich.

Grünwald (16), der seine Versuche am Wasserfroschherzen und nur ausnahmsweise am Landfroschherzen ausführte, berichtet über Scillaren. Demzufolge besteht die toxische Scillarenwirkung in einer Verlangsamung der Schlagfolge des Ventrikels, dann in Überleitungsstörungen, häufig mit Halbierung der Pulszahl, endlich Stillstand in Mittelstellung oder seltener in Systole. Nach Schmitt (14) äußerte sich die toxische Scillarenwirkung am Froschherzen in langsamer Zunahme der Hubhöhe, später in Steigerung des Tonus, Abnahme der Schlagfolge, Rythmusstörungen in Form von Gruppenbildungen und endlich Herzstillstand in Systole. Für die Scillarenkonzentration 1:400,000 betrug die Vergiftungszeit 10 Minuten. Der Herzstillstand ist bei stär-

keren Scillarenkonzentrationen irreversibel, doch kam es auch bei schwächeren Konzentrationen nie zu einer vollkommenen Erholung.

Vom Folinerin ist nach Flury, Neumann (17) aus Versuchen am isolierten Froschherzen bekannt, daß es in toxischer Konzentration tonischen Herzstillstand macht, der durch Auswaschen wieder zu beheben sei. Der Vergiftungsverlauf ist nach Schmitt (14) ähnlich dem des Strophanthins und Scillarens. Schmitt konnte eine Tonussteigerung und eine Verlangsamung der Schlagfolge beobachten; die negativ chronotrope Wirkung war jedoch nicht sehr stark. Die Vergiftungszeit einer Folinerinkonzentration von 1:400,000 liegt zwischen 12 und 13,5 Minuten. Ein Auswaschen im Sinne einer vollkommenen Erholung gelang nicht.

Das „Adovern" Hoffmann-La Roche enthält die isolierten, herzwirksamen Glykoside der Adonis vernalis im Verhältnis ihres natürlichen Vorkommens in der Droge. Mylenbusch (18) konnte bei rascher Resorption und intensiver cardiotonischer Wirkung nur geringe Toxizität festellen, ohne daß es bei länger dauernder Behandlung zu unerwünschten Kumulationserscheinungen kam. Im Gegensatz dazu beobachteten Jansen (19), Koopmann (19) und Billigheimer (20) Kumulierungen mit Erbrechen, Übelkeit und Flimmern. Adovern bewirkt nach Mylenbusch (18) vollständigere diastolische Füllung, Verstärkung der Systole und Regulierung des Pulses. Nach dem Prospekt „Adovern" der Hoffmann-La Roche A. G. (21) erfolgt die Bindung an den Herzmuskel unmittelbar nach der Verabreichung, die Auswaschbarkeit ist nahezu vollständig. Auch das fester haftende Glykosid II („Adonivernosid") ist nach 48 Stunden zum größten Teil aus dem Herzmuskel verschwunden. Die herzspezifische Wirkung ist derjenigen der Digitalis analog, jedoch weniger anhaltend. Das „Adonivernosid" besitzt im Gegensatz zu anderen Cardiaca spezifisch zentralberuhigende Eigenschaften. Die der Digitalis eigene Wirkung der Steigerung von Tonus und Hubhöhe des Herzmuskels ist bei der peroralen Anwendung des Adoverns recht gering und liegt diese Ursache nach L. Müller (13) offenbar in der fehlenden Kumulationsfähigkeit der Adonisglykoside. Die hervorstechendste Eigenschaft der Adonisglykoside ist die ausgezeichnete, regulierende Wirkung auf die spezifische Muskulatur des Herzens, welche die Reizbildung und das geordnete Zusammenarbeiten aller seiner Teile besorgt. Wird bei Arhythmien Digitalis und besonders Chinidin empfohlen, so hat das Adovern folgende große Vorzüge: es wirkt einmal beruhigend und regularisierend

auf die Reizbildung ohne dabei wie Digitalis nur ein scheinbares Schwinden der Arhythmie hervorzurufen oder wie das Chinidin die Kontraktilität des Herzmuskels herabzumindern. Ferner wird die andere Grundeigenschaft des spezifischen Muskelsystems, das Reizleitungsvermögen, gefördert.

Das „Convallan" besteht nach W. Straub (22) zu 20% aus Convallatoxin und zu 80% aus dem Komplex Convallamarin. Die Haftfestigkeit dieser Glykoside liegt zwischen dem Digitoxin und dem k-Strophanthin. Nach Büttner (23) zeigt das Convallan alle Eigenschaften eines Digitalisstoffes und ist in vieler Beziehung dem Strophanthin ähnlich. Infolge seiner geringeren Haftfähigkeit ist die Kumulation geringer. Daher zeigt es besonders günstige Wirkung bei Blockierungen und wirkt dort, wo Digitalis verschlechternd wirkt, bessernd. Im übrigen soll es eine beruhigende Wirkung auf die Herzmuskulatur haben, da es Extrasystolen zu beseitigen vermag.

Den teilweisen Antagonismus von Chinin und Digitalis infolge ihrer gegensinnigen Wirkung auf die Kontraktilität und die Reizbildung in den nachgeordneten Herzzentren veranschaulicht Starkenstein (3) durch Versuche am isolierten Froschherzen, das nach ausgebildeter Digitalisvergiftung durch Chinin wieder zu annähernd normaler Tätigkeit gebracht wird. Der Eintritt des Chinin-Herzstillstandes kann nach S. G. Zondek (2) durch Strophanthin verhindert werden; so trat bei gleichzeitiger Zufuhr von Chinin 1:5,000 und Strophanthin 1:500,000 auch nach 24 Stunden kein Herzstillstand ein. Die Strophanthinwirkung, die langsamer eintrat als die des Chinins läßt zu Beginn der Vergiftung eine Abnahme der Kontraktionsfähigkeit des Muskels beobachten, die mit Eintritt der Strophanthinwirkung, sich bessert. Auch der Eintritt des systolischen Strophanthinstillstandes kann durch Chinin verhindert werden; es genügt dem Herzen kurz vor Eintritt des Stillstandes 1 bis 2 Tropfen einer 0,2%igen Chininlösung zuzuführen. Nach Wiechmann (24) kann die Chininlähmung des Froschherzens durch Digitalis und Strophanthin kompensiert werden. Von der Kombination Chinidin-Strophanthin ist bekannt, daß die Latenzzeit durch Chinidin verlängert worden war und diese durch Strophanthin im Laufe einer Minute zur Norm zurückgebracht wurde. W. Frey (9). Gehlen (25) fand, daß g-Strophanthin 1:400,000 den Vergiftungsverlauf einer Chininkonzentration 1:5,000 verzögert. Er setzte einem durch Chinin 1:5,000 geschädigten Herzen nach 3 Minuten g-Strophanthin 1:400,000 zu und beobachtete eine starke Pulsverlangsamung bei gleichzeitigem Anstieg der Hubhöhe. Nach 24 Minuten kam das Herz zum Stillstand.

Zur Prüfung wurden folgende Präparate verwendet:

Kristallisiertes Chininum hydrochloricum. Hergestellt wurde eine Stammlösung 1:50.

Kristallisiertes Chinidinum hydrochloricum. Stammlösung 1:100.

Kristallisiertes g-Strophanthin. Ausgangslösung war eine Alkohol-Glycerinstammlösung 1:200 nach Fasching (15).

Scillaren, ein von der Chemischen Fabrik Sandoz A.G. Nürnberg hergestelltes Präparat aus Bulbus Scillae. Als Stammlösung dienten die in den Handel gebrachten Ampullen (zu intravenösen Injektionen) mit einer Konzentration von 1:2,000.

Folinerin, ein von der Schering-Kahlbaum A. G., Berlin aus Oleanderblättern hergestelltes, chemisch reines Glykosid mit digitalisähnlicher Wirkung. Als Stammlösung wurde die im Handel befindliche Lösung 1:2,500 mit 0,4 mgr in 1 ccm verwendet.

Adovern „Roche" der Firma Hoffmann-La Roche A. G., Berlin. Im Adovern liegen die beiden Adonisglykoside im Verhältnis ihres Vorkommens in der Pflanze vor (Adonidosid: Adonivernosid = 3:2). Als Stammlösung wurde die im Handel befindliche Lösung verwendet.

Convallan der Chem. Fabrik A. G. Gödecke & Co., Berlin. Ein der im Handel befindlichen Dragées wurde jeweils im Mörser pulverisiert und mit 5 ccm destilliertem Wasser kurze Zeit erwärmt. Nach dem Absetzen wurde die überstehende Lösung abfiltriert, die Rückstände wurden mit 5 ccm Froschringer versetzt und wiederum einige Zeit im Wasserbad erwärmt. Das Filtrat beider Auszüge bildete die Stammlösung in einer Konzentration von 1:10.

Die nötigen schwächeren Konzentrationen wurden durch Verdünnung der Stammlösungen mit Ringerlösung täglich frisch hergestellt.

Methodik

Alle Versuche wurden ausschließlich am isolierten Herzen von in Gefangenschaft überwinterten Ranae temporariae angestellt; nur orientierende Versuche jeweils am isolierten Herzen von Rana esculenta. Das Gewicht der Landfrösche lag durchschnittlich zwischen 30 und 50 gr. Die Temperatur betrug 17,5 bis 22° C. Die Herzen schlugen an der Straub'schen Kanüle mit Luftzufuhr, die Bewegungen des Ventrikels

wurden am Kymographion aufgezeichnet. Die Normalringerlösung hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 6,0 gr, K Cl 0,075 gr, $CaCl_2$ 0,1 gr, $NaHCO_3$ 0,1 gr auf 1000 ccm destilliertes Wasser. Während des Versuches betrug die Füllung der Kanüle immer 1 ccm.

Eigene experimentelle Untersuchungen am überlebenden Froschherzen.

a) Versuche am überlebenden Herzen von Rana esculenta.

Über die Wirkung von Chininum hydrochloricum.

Bestand die Wirkung von Chininkonzentrationen 1:10,000000 am isolierten, vorher eine zeitlang in Normalringer schlagenden Wasserfroschherzen nur in einer geringen Abnahme der Frequenz, so konnten Chininkonzentrationen von 1:5,000000 eine Leistungssteigerung hervorrufen. Diese Erscheinung war aber nicht einmalig, sondern konnte am gleichen Herzen zweimal hintereinander jeweils nach Auswaschen mit Normalringer und auch an anderen Herzen nach vorhergegangener geringer Abnahme der Hubhöhe nachgewiesen werden. Stärkere Chininkonzentrationen schädigten in allen Versuchen das Herz. Die Hubhöhe nahm ab, ebenso die Pulsfrequenz. Der Tonus nahm bei Chininkonzentrationen von 1:25,000 bis 1:10,000 rasch zu. In einem Falle konnte nach Zugabe von Chinin 1:25,000 eine Frequenzhalbierung beobachtet werden. Der Herzstillstand erfolgte in Diastole, einmal jedoch in Mittelstellung. Bemerkenswert ist, daß bei Chininkonzentrationen von 1:10,000 000 und 1:5,000000 die Herzleistung nach Ringerwechsel abnahm, bei allen höheren Konzentrationen dagegen gleich blieb oder geringfügig zunahm. Nach erfolgtem Herzstillstand war ein Auswaschen im Sinne einer Erholung nicht mehr möglich.

Ergebnis

Chininkonzentrationen von 1:5,000000 brachten manchmal am isolierten Herzen vom Wasserfrosch eine geringe Leistungssteigerung zuwege, Konzentrationen von 1:1,000000 meist aber schon eine Schädigung der Herzarbeit. Chininkonzentrationen von 1:25,000 bis 1:10:000 schädigten das Froschherz stark: die Kontraktilität wurde herabgesetzt, die Herzfrequenz nahm langsam ab, einmal wurde eine Frequenzhalbierung

beobachtet, der Tonus nahm zu. Nach dem Auswaschen schwacher Chininkonzentrationen von 1:10,000000 und 1:5,000000 nahm die Hubhöhe auffallend ab. Auswaschen des Chinins aus dem geschädigten Herzen, im Sinne einer vollkommenen Erholung, gelang in keinem Falle. Demnach muß das Alkaloid fixiert werden oder das Chinin hinterläßt eine „Nachwirkung". Tatsächlich wird eine „dynamische" von einer „statischen" Chininwirkung unterschieden.

Über die Wirkung von Chinidinum hydrochloricum.

Chinidinkonzentrationen von 1:10,000000 bis 1:1,000 000 konnten am isolierten Herzen von Rana esculenta in zwei Versuchen eine geringe Leistungssteigerung hervorrufen. Die Herzfrequenz blieb in einem Falle unverändert, im anderen nahm sie langsam ab, um jedoch nach Ringerwechsel den ursprünglichen Wert wieder zu erreichen. Ein arhythmisch schlagendes Herz konnte vorübergehend zu normaler, gleichmäßiger Schlagfolge gebracht werden. Späterhin blieb eine gleichmäßige Schlagfolge bestehen, die Frequenz betrug jedoch nur 34 gegen 60 des normalschlagenden Herzens. Höhere Chinidinkonzentrationen schädigten das Herz, Konzentrationen von 1:10,000 brachten das Herz zum Stillstand. (Abb. 1)

Analoge Versuche am Feldfroschherzen ergaben insofern eine Abweichung, als niedrige Chinidinkonzentrationen von 1:10,000 000 bis 1:1,000 000 keine Leistungssteigerung herbeiführten. Höhere Chinidinkonzentrationen schädigten das Herz. Chinidinlösungen von 1:10,000 brachten das Herz in kurzer Zeit zum diastolischen oder nahezu diastolischen Stillstand. Dabei konnte Abnahme der Herzleistung, Frequenzhalbierung, sowie Verlangsamung der Überleitung beobachtet werden. Der Tonus blieb bei höheren Chinidinkonzentrationen entweder unverändert oder nahm leicht zu, bzw. ab. Durch Auswaschen des Chinidins ließ sich in vielen Fällen die Herzleistung bessern. Zu normaler Funktion und Schlagfolge kam es jedoch in keinem Falle. Schwer geschädigte Herzen konnten trotz mehrmaligen Ringerwechsels nicht mehr zum Schlagen gebracht werden.

Ergebnis

Chinidinkonzentrationen von 1:10,000000 bis 1:1,000 000 konnten am isolierten Herzen vom Wasserfrosch eine Leistungssteigerung hervorrufen, nicht aber am Landfroschherzen. Höhere Chinidinkonzentrationen schädigten das Herz, Hubhöhe und Frequenz nahmen ab — häufig trat Frequenz-

halbierung ein — die Überleitung war verlangsamt, der Tonus blieb unbeeinflußt, nahm gering zu oder ab. Chinidin läßt sich leichter auswaschen als Chinin. Chinidinkonzentrationen von 1:10,000 brachten das Herz zum diastolischen oder nahezu diastolischen Stillstand. Ein Auswaschen schwer geschädigter Herzen gelang nicht.

A. Kombination von g-Strophanthin mit Chinidin.

a) Chinidinwirkung auf das mit g-Strophanthin vorbehandelte Herz.

Das Glykosid g-Strophanthin 1:400,000 bewirkt am überlebenden Herz des Landfrosches nach kurzer Latenzzeit langsames Ansteigen der Hubhöhe, nach 9 bzw. 5 Minuten Anstieg des Tonus. Schlug anfänglich das Herz normal, so fiel nach 6 Minuten die Frequenz von 44 auf 24 in der Minute ab. In verhältnismäßig kurzer Zeit traten also Rhythmusstörungen und Verlangsamung der Schlagfolge ein. In anderen Versuchen konnten Rhythmusstörungen nach Strophanthineinwirkung von 1:400,000 nicht beobachtet werden. Gab man nun in das mit Strophanthin vorbehandelte Herz eine Lösung von Chinidin 1:10,000, so nahm die Hubhöhe stark ab, der Tonus jedoch rasch zu. Nach weiteren 2 bzw. 4 Minuten (Abb. 2) kam das Herz zum systolischen Stillstand. Die Vorhöfe schlugen noch längere Zeit langsam weiter. Die Strophanthinirregularität konnte aber durch Chinidin nicht behoben werden; in einem Falle trat eine unregelmäßige Schlagfolge erst ein (Abb. 2). Chinidin 1:5000 brachte das mit g-Strophanthin vorbehandelte Herz rasch zum Stillstand. Dabei kam es in einem Falle zum systolischen, in einem anderen Falle zum Stillstand des Herzens in Mittelstellung. Die Schlagfolge erfuhr eine Verlangsamung, die Überleitung war in einem Falle deutlich verlängert.

b) g-Strophanthinwirkung auf das mit Chinidin vorbehandelte Herz.

Chinidinum hydrochloricum 1:10,000 schädigt das isolierte Herz in typischer Weise. Die Herzleistung nahm rasch ab, die Schlagfolge erfuhr eine Verlangsamung. Gab man nun in die Kanüle g-Strophanthin 1:400,000, so nahm die Hubhöhe langsam zu, später wieder ab. Die Überleitung war deutlich gehemmt. Der Herzstillstand erfolgte in dem einem Versuche nach 21 Minuten in Mittelstellung, in einem weiteren Versuche nach 17 Minuten nahezu in Diastole.

c) Chinidin-g-Strophanthin-Wirkung bei gleichzeitiger Verabfolgung in Mischung.

Chinidin 1:10,000 und g-Strophanthin 1:400,000 zugleich in die Straub'sche Kanüle gegeben, brachte das Herz in drei Versuchen nach 5, 1 und 18 Minuten (Abb. 3) zum Stillstand. Dabei nahm die Hubhöhe des Herzens ständig ab, die Schlagfolge wurde langsamer, in einem Falle war sie unregelmäßig. In zwei Versuchen war die Überleitung deutlich gehemmt. Eine Tonuszunahme wurde nur in einem Falle und zwar nach 3 Minuten beobachtet. Dieses Herz bieb in Mittelstellung stehen. Die beiden anderen kamen in Diastole zum Sillstand.

Ergebnis.

Chinidinum hydrochloricum 1:10,000 konnte die Vergiftung von g-Strophanthin 1:400,000, die für diese Konzentration 15,8±2,9 Minuten beträgt, nicht aufhalten. Vielmehr wurde der Vergiftungsverlauf beschleunigt, das Herz kam rascher zum Stillstand in Systole oder Mittelstellung im Mittel nach 11 Minuten. g-Strophanthin 1:400,000 konnte den Vergiftungsverlauf einer Chinidinkonzentration 1:10,000 verzögern. Der Herzstillstand erfolgte in Mittelstellung oder in Diastole im Mittel nach 19 Minuten. Dies bedeutet, im Vergleich zur Vergiftungszeit von Chinidin 1:10,000 die zwischen 0,5 und 10 Minuten liegt, eine wesentliche Verzögerung. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Chinidin 1:10,000 und g-Strophanthin 1:400,000 in Mischung konnte eine bessernde, die Vergiftungszeit verzögernde Wirkung nicht festgestellt werden; es kam zum Stillstand des Herzens in Mittelstellung oder Diastole.

B. Kombination von Scillaren mit Chinidin.

a) Chinidinwirkung auf das mit Scillaren vorbehandelte Herz.

Scillaren 1:400,000 in normalem Ringer bewirkte am überlebenden Herzen vom Feldfrosch langsame Zunahme der Hubhöhe, später auch langsame Tonussteigerung. In einem Falle konnte eine Frequenzverminderung beobachtet werden. Wurde nun nach 3 Minuten der Scillareneinwirkung eine Chinidinkonzentration von 1:5,000 in der Kanüle hergestellt, so trat schon nach einer Minute eine Schädigung des Herzens ein. Die Hubhöhe nahm ab und nach insgesamt 6 Minuten kam das Herz zum nahezu diastolischen Stillstand. In einem anderen Versuche

kam es durch Scillaren 1:400,000 zum für Scillaren typischen Vergiftungsverlauf. Nun wurde nach 12 Minuten Chinidin 1:10,000 zugesetzt. Der Tonus nahm jetzt rasch zu, die Hubhöhe schnell ab. Die Überleitung wurde verlangsamt, die Schlagzahl bedeutend herabgesetzt. Nach 25 Minuten kam der Ventrikel zum Stillstand in Mittelstellung. Der Vorhof schlug langsam weiter.

b) Scillarenwirkung auf das mit Chinidin vorbehandelte Herz.

Chinidinum hydrochloricum 1:10,000 führte zur Abnahme der Hubhöhe, geringer Tonussteigerung und nach $2^1/_2$ Minuten zur Frequenzhalbierung (Abb. 4). Nun wurde Scillaren 1:400,000 zugegeben. Der Tonus nahm wieder ab, die Hubhöhe aber rasch zu und übertraf bald die Leistung des normal schlagenden Herzens. Die Überleitung war jedoch stark gehemmt, die Frequenz nahm ab, bei der Kammer stärker als beim Vorhof. Nach 11 Minuten kam das Herz zum diastolischen Stillstand. Mehrmaliges Auswaschen mit Normalringer brachte das Herz wieder zum Schlagen. Die normale Schlagzahl von 52 in der Minute wurde aber nicht mehr erreicht, doch blieb die Hubhöhe größer als normal. Nach nochmaligem Ringerwechsel folgte Gruppenbildung zu je 2 und 3 Pulsen. Vorübergehend kam es sogar nahezu zu einer weitgehenden Besserung der Schlagfrequenz; die Hubhöhe nahm dabei etwas ab. Ein abermaliges Auswaschen brachte neben einer starken Verlangsamung der Herzfrequenz wieder Steigerung der Hubhöhe. Nach längerer Einwirkung des Scillaren-Chinidin-Gemisches konnte das Herz nicht mehr zum Schlagen gebracht werden.

c) Chinidin-Scillarenwirkung bei gleichzeitiger Verabfolgung als Gemisch.

Einem in normalem Froschringer schlagenden Herzen wurde ein Gemisch von Chinidin 1:10,000 und Scillaren 1:400,000 zugesetzt (Abb. 5). Dabei zeigte sich zunächst eine langsame Zunahme der Hubhöhe, die später ebenso langsam wieder abnahm. Der Tonus war zu Beginn des Versuches geringen Schwankungen unterworfen, später nahm er langsam zu. Die Schlagzahl nahm nach 2 Minuten ab, bei der Kammer schneller als beim Vorhof. Zu Rhythmusstörungen kam es nicht. Die Überleitung war verlangsamt. Späterhin kontrahierte sich der Herzmuskel langsam und ebenso langsam kam es zur Diastole. Der Stillstand des Herzens erfolgte nach 27 Minuten in Mittelstellung.

Ergebnis.

Chinidin 1:5,000 konnte die fortschreitende Scillarenvergiftung nicht aufhalten. Vielmehr kam es schon nach 6 Minuten zum Herzstillstand, herbeigeführt durch die starkwirkende Chinidingabe. Bei Chinidinkonzentrationen von 1:10,000 war eine Verzögerung der Scillarenvergiftung festzustellen. Dabei wurde Chinidin erst zugegeben, nachdem Scillaren, dessen Vergiftungszeit für eine Konzentration von 1:400,000 10 Minuten beträgt, bereits 12 Minuten eingewirkt hatte. Der Herzstillstand erfolgte in Diastole bzw. Mittelstellung, nachdem vorher Arhythmie bestand. Die Chinidinvergiftung 1:10,000, die sich bereits nach $2^1/_2$ Minuten in einer Frequenzhalbierung äußerte, konnte durch Scillaren 1:400.000 etwas verzögert werden. Die Hubhöhe nahm wieder zu, die Frequenz jedoch weiterhin erheblich ab. Schließlich kam es 11 Minuten nach der Chinidinzugabe zum diastolischen Herzstillstand. Sofortiges Auswaschen mit Normalringer brachte das Herz wieder zu verlangsamtem Schlagen. Dies war bei längerer Einwirkung der Gifte jedoch nicht mehr möglich. Die Kombination Chinidin 1:10,000 + Scillaren 1:400,000 in Mischung verabfolgt, zeigte das typische Bild der Scillarenvergiftung. Hier konnte aber durch die Einwirkung des Chinidins der Eintritt des Herzstillstandes beträchtlich hinausgeschoben werden. Außerdem kam das Herz nicht in Systole, sondern in Mittelstellung nach 27 Minuten der Giftzugabe zum Stillstand.

C. Herzwirkung bei Kombination von Folinerin mit Chinidin.

a) Chinidinwirkung nach Vorbehandlung des isolierten Herzens mit Folinerin.

Der Vergiftungsverlauf von Folinerin 1:400,000 ist dem von g-Strophanthin und Scillaren ähnlich. Wurde einem normal schlagenden Landfroschherzen das Glykosid zugegeben, so trat eine langsam fortschreitende Zunahme der Hubhöhe ein, die später langsam wieder abnahm. Nach einigen Minuten konnte geringe Tonussteigerung beobachtet werden Die Schlagzahl erfuhr in zwei Versuchen nach 2 bzw 1 Minute eine Herabsetzung. Wurde nun Chinidin 1:10,000 zugegeben, so trat starke Schädigung des Herzen ein. Die Hubhöhe nahm rasch ab, der Tonus noch wenig zu. $1^1/_2$ Minuten nach Chinidinzusatz kamen beide Herzen zum Stillstand, das eine mehr in Mittelstellung (Abb. 6), das andere in

Diastole. Auswaschen im Sinne einer Erholung gelang nicht. Einem mit Folinerin 1:400,000 vergifteten Landfroschherzen wurde sofort nach Stillstand des Ventrikels Chinidin 1:10,000 zugesetzt, ohne daß der Herzstillstand aufgehoben werden konnte. Auch ein mehrmaliges Auswaschen mit Normalringer änderte diesen Zustand nicht.

b) Folinerinwirkung nach Vorbehandlung mit Chinidin.

Isolierte Landfroschherzen, die mit Chinidin 1:10,000 schlugen, zeigten die typische Chinidinschädigung. Wurde nun noch Folinerin 1:400,000 zugegeben, so konnte man eine starke Verlangsamung der Herzfrequenz und eine geringe Zunahme der Hubhöhe beobachten. Allerdings kamen die Herzen nach 1 bis 2 Minuten zum diastolischen Stillstand. Nach mehrmaligem Auswaschen zeigte sich in beiden Versuchen ein starker Anstieg der Hubhöhe bei verlangsamter Schlagfolge, wohl eine Nachwirkung niedriger Chinidin- und Folinerinkonzentrationen. Blieb dabei in einem Falle die Leistungssteigerung bei fast normaler regelmäßiger Schlagfolge bestehen, so kam es in einem anderen Falle trotz Auswaschens nach 2 Minuten spontan zum diastolischen Stillstand des Herzens. Wahrscheinlich wurde durch das Auswaschen des Herzens das Folinerin beseitigt und nur die Chinidinwirkung, durch Verankerung des Chinidins im Herzen, kam erneut zum Durchbruch und bedingte den diastolischen Herzstillstand. Einem mit Chinidin 1:5,000000 schlagenden Herzen wurde nach 5 Minuten Folinerin 1:400,000 zugesetzt. Bei dieser Konzentration konnte Chinidin die Folinerinvergiftung nicht aufhalten. Vielmehr kam es schon 8 Minuten nach Folinerinzusatz, in vielleicht etwas kürzerer Zeit, zum systolischen Herzstillstand. Nur der Vorhof schlug in regelmäßiger, doch verlangsamter Schlagfolge weiter.

c) Chinidin-Folinerin-Wirkung bei gleichzeitiger Zugabe.

Chinidin 1:10,000 und Folinerin 1:400,000 brachte, in Mischung zugegeben, neben einer starken Verminderung der Pulsfrequenz - in einem Falle über Frequenzhalbierung - eine rasche Abnahme der Herzleistung. Nur in einem Falle blieb die Hubhöhe anfangs unverändert. Der Tonus nahm langsam zu. Nach weiterer Verschlechterung der Herztätigkeit kam das eine Herz nach 6 Minuten zum nahezu diastolischen Stillstand, das andere Herz schlug noch längere Zeit weiter und kam nach 28 Minuten zum Stillstand in Mittelstellung.

Ergebnis.

Die Folinerinvergiftung, die bei einer Konzentration von 1:400,000 das Herz zwischen 12 und 13,5 Minuten zum Stillstand bringt, wurde durch Chinidin 1:10,000 insoferne verändert, als das Herz nicht in Systole, sondern bereits nach 5 Minuten in Mittelstellung oder Diastole zum Stillstand kam. Die Hubhöhe nahm dabei stark ab, der Tonus zu. Ein Auswaschen des Giftes gelang nach erfolgtem Herzstillstand nicht. Folinerin 1:400,000 konnte die Herzleistung vorübergehend bessern, eine Verzögerung der Chinidinvergiftung trat jedoch nicht ein. Es kam alsbald zum diastolischen Herzstillstand. Auswaschen des Folinerins erschien möglich, nicht aber des Chinidins. Die Kombination Chinidin 1:10,000 und Folinerin 1:400,000 konnte den Vergiftungsverlauf verzögern. Nur in einem Falle kam es zu rascher Vergiftung. Immer erfolgte, wenn auch langsam, eine Abnahme der Hubhöhe, starke Verlangsamung der Herzfrequenz und geringe Tonussteigerung.

D. Kombination von Adovern „Roche" mit Chinidin.

a) Analyse der Adovernwirkung.

Da über die im Handel sich befindende Lösung von Adovern „Roche" sich keinerlei Konzentrationsangaben finden ließen, mußte durch Vorversuche und Vergleich mit anderen herzwirksamen Präparaten der Digitalisgruppe eine diesen ungefähr entsprechende Konzentration ermittelt werden, um das Herz in annähernd gleicher Zeit zum Stillstand zu bringen. Die gesuchte Konzentration wurde mit 1:1000 durch Verdünnung der Stammlösung ermittelt. In drei Versuchen konnte bei einer Adovernkonzentration von 1:1000 das isolierte Landfroschherz in 17 bezw. 12 und 15 Minuten im Mittel 14,7 Minuten zum Stillstand gebracht werden. Die Konzentration 1:1000 entspricht demzufolge etwa den Konzentrationen von 1:400,000 des g-Strophanthins, des Scillarens und des Folinerins. Die Adovernstammlösung darf sonach eine Konzentration von etwa 1:400 besitzen. Damit liegt diese tausendfach höher als die von Scillaren und Folinerin. Was die Versuchsergebnisse betrifft, so zeigt das Adovern eine dem g-Strophanthin, dem Scillaren und Folinerin gleichartige Herzwirkung. Wurde einem einige Zeit in Normalringer schlagenden Landfroschherzen Adovern 1:1,000 zugegeben, so konnte sofort ein Ansteigen der Hubhöhe beobachtet werden. Der Herztonus zeigte bald eine Zunahme. Diese Beobachtung war unabhängig von der späterhin langsam ein-

setzenden Tonuszunahme. Die Hubhöhe nahm im Verlauf der Versuche weiterhin zu, um erst später mit einsetzender Tonussteigerung wieder abzunehmen. Die Pulszahl erfuhr in allen drei Versuchen eine langsame Abnahme, die Überleitung war nach einigen Minuten der Adoverneinwirkung gehemmt, an zwei Versuchsherzen kam es zur Ausbildung von Frequenzhalbierung. Der Herzstillstand erfolgte einmal in Systole, ein andermal kam es zu nahezu systolischem Stillstand, bezw. zum Stillstand in Mittelstellung. Auswaschen des Adoverns gelang nur bei schwächsten Konzentrationen, bei Konzentrationen von 1:1000 blieb das vergiftete Herz unbeeinflußt.

Ergebnis.

Das im Handel befindliche Adovern „Roche" besitzt nach meinen Versuchsergebnissen eine Konzentration von etwa 1:400 der herzwirksamen Droge. Dabei wurde mit anderen Glykosiden verglichen. Der Vergiftungsverlauf des Froschherzens ist analog wie bei g-Strophanthin, Scillaren und Folinerin. Bei einer Konzentration von 1:1,000 der Adovernstammlösung kam das Herz im Mittel nach 14,7 Minuten entweder in Systole oder in Mittelstellung zum Stillstand. Auswaschen gelang nur bei schwächsten Konzentrationen, dagegen nicht bei einer Vergiftung des Herzens mit Adovern 1:1,000.

b. Chinidinwirkung nach Vorbehandlung mit Adovern.

Isolierten Landfroschherzen wurde Adovern in einer Konzentration von 1:1000 der Stammlösung zugesetzt. Dabei kam es zum typischen Vergiftungsverlauf mit sofortigem Ansteigen der Hubhöhe, späterhin zur Tonussteigerung und gleichzeitiger Abnahme der Muskelkraft, endlich zu langsam einsetzender Pulsverlangsamung. Nicht beobachtet wurde die sofort nach Adovern über sehr kurze Zeit einsetzende Tonuserhöhung. Wurde nun in vier Versuchen nach 7, 4 und zweimal 3 Minuten Chinidin 1:10,000 zugesetzt, so kamen die Herzen nach weiteren 5 bezw. 8, zweimal sogar nach 1 Minute zum Stillstand. Die Herzen blieben in Mittelstellung, zweimal in Systole stehen. Man hatte den Eindruck, als ob durch Chinidin der Eintritt des Adovern-Herzstillstandes beschleunigt, in keinem Falle jedoch verzögert wird. Die starke Schädigung des Herzens machte sich auch dadurch geltend, daß die Pulszahl stetig abnahm; nur einmal konnte eine durch Adovern 1:1,000 hervorgerufene Gruppenbildung mit Frequenzhalbierung mit einer Pulszahl von 40 in der Minute durch Chinidin 1:10,000 vorübergehend behoben werden. Das Herz kam

zu regelmäßiger Schlagfolge mit 56 in der Minute, wobei dieser Wert höher lag, als der des normal schlagenden Herzens. In einem anderen Falle wurde die Gruppenbildung durch Chinidin nicht beseitigt, vielmehr kam es rasch zum Herzstillstand. Ein Auswaschen des zum Stillstand gekommenen Herzens gelang in keinem Falle.

c) Adovernwirkung nach vorheriger Chinidinvergiftung.

Durch Chinidinkonzentrationen von 1:10,000 trat alsbald die für Chinidin typische Schädigung des Herzens ein. Die Hubhöhe nahm ab, der Tonus etwas zu. In zwei Versuchen kam es zu rascher Abnahme der Pulsfrequenz, einmal über Frequenzhalbierung. Nach 2 Minuten andauernder Chinidinwirkung wurde Adovern 1:1000 der Stammlösung zugesetzt. Sofort trat nun eine Zunahme der Hubhöhe unter dem Bilde einer starken Pulsverlangsamung ein. Der Puls, der vor Adovernzugabe 38 bezw. 36 betrug, fiel rasch auf 6 und weniger Pulsschläge in der Minute. Der Tonus stieg langsam an und die Herzen kamen nach 12 bezw. 8 Minuten nach Adoverneinwirkung entweder in Mittelstellung oder in Diastole zum Stillstand. Nach dem Herzstillstand erfolgter, dreimaliger Ringerwechsel konnte nur in einem Falle eine gleichmäßige, jedoch stark verlangsamte Schlagfolge von 10 Schlägen in der Minute hervorrufen. Als Zeichen starker Herzschädigung darf die aufgetretene Herzperistaltik angesehen werden.

d) Kombinierte Chinidin-Adovern-Wirkung nach vorheriger Mischung beider Arzneimittel.

Landfroschherzen wurde Chinidin 1:10,000 und Adovern 1:1,000 in Mischung zugesetzt. Sofort nach Zusatz der Arzneimittelmischung kam es zu einem Anstieg des Tonus. Die Hubhöhe war zunächst wenig beeinflußt. Nach 1 und 2 Minuten (Abb. 7) stellte sich indessen eine Abnahme der Hubhöhe ein, welche innerhalb einer Minute, in einem anderen Falle erst nach 4 Minuten, in eine Leistungssteigerung umschlug (Abb. 7). Interessant war die einmal beobachtete Arhythmie des Herzens, wo bei ständigem Tonusanstieg abwechselnd beide Arzneimittel sich in ihrer charakteristischen Wirkung ablösten. Die Pulszahl erfuhr in allen drei Versuchen eine starke Abnahme. Zweimal konnte eine Frequenzhalbierung beobachtet werden. Der Herzstillstand erfolgte einmal nach 2 Minuten in Diastole und zweimal nach 10 Minuten in Systole (Abb. 7). Auswaschen gelang nur in einem Falle, nachdem die Giftwirkung das

Herz bereits nach 2 Minuten der Einwirkung zum Stillstand gebracht hatte. Dabei lag aber die Pulsfrequenz unter der Norm. Die beiden anderen Herzen ließen sich nicht mehr beeinflußen.

Ergebnis.

Chinidin 1:10,000 konnte die Adovernvergiftung in keiner Weise verzögern, vielmehr kam das Herz rasch nach Abnahme der Hubhöhe, Anstieg des Tonus und Pulsverlangsamung im Mittel nach 8 Minuten, zum Stillstand in Mittelstellung oder Systole. Einmal konnte eine durch Adovern 1:1,000 hervorgerufene Gruppenbildung durch Chinidin beseitigt werden. Auswaschen des Herzens gelang in keinem Falle. Adovern 1:1,000 konnte den nach Chinidin 1:10,000 rasch eintretenden Herzstillstand verzögern; dabei kam das Herz aber über eine Lebensdauer von mehr als 14 Minuten nicht hinaus. Einmal blieb das Herz in Mittelstellung, ein anderes Mal nahezu in Diastole stehen. Nur in einem Falle gelang Auswaschen, ohne daß es jedoch zu normaler Schlagfolge kam. Vielmehr zeigte sich weiterhin eine starke Schädigung des Herzens in Form von Herzperistaltik. Die Kombination, Mischung von Chinidin 1:10,000 und Adovern 1:1000, brachte sofort nach Zugabe eine Tonussteigerung zuwege. Die Hubhöhe blieb zunächst normal, nahm kurz darauf ab, später wieder zu. Der Puls erfuhr eine starke Verlangsamung (zum Teil Frequenzhalbierung). Chinidin allein bringt das Landfroschherz rasch zum Stillstand. Durch die Arzneimittelmischung konnte der Chinidinherzstillstand in zwei Versuchen durch Adovern aufgehoben werden. Einmal kam das Herz trotz Anwesenheit von Adovern nach 2 Minuten zum diastolischen Stillstand. Im Gegensatz zur reinen Adovernwirkung kam die Vergiftung durch das Chinidin-Adovern-Gemisch rascher zustande. Zweimal führte die Anwesenheit von Adovern bereits nach 10 Minuten zum systolischen Stillstand.

E. Kombination von Convallan mit Chinidin.

a) Analyse der Convallanwirkung.

Ausgangspunkt für die Untersuchungen am isolierten Landfroschherzen war eine Lösung, der ein Extrakt aus einem Dragée des handelsüblichen Convallans zugrunde lag. Die Art und Weise der Herstellung wurde an anderer Stelle beschrieben. Die dem g-Strophanthin, Scillaren, Folinerin und Adovern ungefähr entsprechende Konzentration, welche

das isolierte Landfroschherz in ungefähr gleicher Zeit von 12 Minuten zum Stillstand bringt, wurde mit 1:200 gefunden. Dabei zeigte sich, daß der Vergiftungsverlauf und die gewonnenen Herzkurven einen ähnlichen Charakter zeigten wie dies nach Anwendung der oben genannten „Herzmittel" der Fall war. Vier Versuche an isolierten Herzen konnten die nahezu gleichwertige Wirkung des Convallans als Herzmittel erhärten. Convallan 1:200 verursachte langsam einsetzende Tonussteigerung mit nur leicht erhöhter Hubhöhe (Abb. 8). Nach einigen Minuten der Convallaneinwirkung nahm die Hubhöhe wieder langsam ab, der Tonus weiterhin zu, um gegen das Ende der Vergiftung rasch anzusteigen. Die Schlagzahl des Herzens zeigte insofern ein etwas anderes Bild, als in zwei Fällen eine Zunahme der Frequenz von 48 auf 52, bezw. von 36 auf 40 erfolgte. Einmal blieb sie unverändert (Abb. 8) und einmal nahm sie von 36 auf 32 in der Minute ab. Zweifelsohne vermag das Convallan die Herzschlagzahl zu verbessern, welche Erscheinung sich auch bei einer Konzentration von 1:50 zeigte. Schwächere Konzentrationen ließen nur eine Pulsverlangsamung erkennen. Der Herzstillstand erfolgte nach 13, 10, 13 und 11 Minuten, nahezu in Systole, in Systole (Abb. 8) und manchmal in Mittelstellung. Die Vergiftungszeit für eine Convallankonzentration von 1:200 betrug im Mittel 11,75 Minuten.

Ergebnis:

Diese Vorversuche zeigten, daß die zur tödlichen Vergiftung eines isolierten Froschherzens erforderliche Konzentration der handelsüblichen Convallandragées mit 1:2000 angegeben werden darf. Untersucht wurden allerdings nur die in Wasser löslichen Glykoside. Der Vergiftungsverlauf gleicht dem des g-Strophanthins, Scillarens, Folinerins und Adoverns. Am isolierten Landfroschherzen beträgt die Vergiftungszeit bis zum definitiven Herzstillstand für die Convallankonzentration 1:200 des hergestellten Auszuges 11,75 Minuten. Dabei kam das Herz vorzugsweise in Systole zum Stillstand. Neben einer verlangsamten oder gleichbleibenden Schlagzahl kam eine Beschleunigung nach Zugabe toxischer Konzentrationen zur Beobachtung. Totales Auswaschen des Convallans aus dem Herzen gelang nicht. Der Erfolg des mehrmaligen Ringerwechsels waren schwache Herzmuskelkontraktionen.

b) Chinidinwirkung nach Vorbehandlung mit Convallan.

Wurde freischlagenden Landfroschherzen Convallan 1:200 zugesetzt,

so zeigte sich ein typischer Vergiftungsverlauf. Ein in Gruppen zu je 6 Kontraktionen schlagendes Herz konnte durch Convallan 1:200 zu regelmäßiger Schlagfolge gebracht werden, wobei der Puls von 40 auf 44 in der Minute stieg. Dreimal nach 4 und einmal nach 7 Minuten Convallaneinwirkung wurde Chinidin 1:10,000 in die Kanüle gegeben. Der Herztonus nahm nun rasch zu, nach 2 bis 3 Minuten der Einwirkung etwas ab, späterhin wieder zu. Die Hubhöhe zeigte ebensolche Schwankungen, indem sie zunächst stark abnahm, sich dann etwas erholte um gegen das Ende der Vergiftung langsam abzusinken. Die Pulszahl sank nach Zugabe von Chinidin rasch, die Schlagzahl der Kammer rascher als die des Vorhofs. Einmal trat nach Chinidinzusatz eine Erhöhung der Schlagzahl und darnach Frequenzhalbierung von 24 Kammerschlägen auf, ein Zeichen der Überleitungsstörung. Der durch Convallan zu erwartende Herzstillstand konnte durch Chinidin etwas verzögert werden und zwar kamen die Herzen nach 12 und dreimal nach 16 Minuten der Gifteinwirkung zum Stillstand in Mittelstellung. In allen vier Versuchen wurde Auswaschung versucht, doch gelang es nur einmal, das Herz zu einer regelmäßigen Schlagfolge von 24 Kammer- und 48 Vorhofschlägen in der Minute zu bringen. Eine vollkommene Erholung gelang jedoch auch hier nicht.

c) Convallanwirkung nach Chinidinvorbereitung.

Chinidin 1:10,000 schädigte ein irregulär und in Gruppen schlagendes Herz in weit stärkerem Maße, als normal und regelmäßig schlagende Herzen. Zu beobachten war Abnahme von Hubhöhe und Pulsfrequenz, sowie Tonussteigerung. Nur einmal konnte innerhalb von 2 Minuten keine Veränderung am Herzen festgestellt werden. Wurde nun nach etwa 2 Minuten in die Kanüle Convallan 1:200 gegeben, so zeigte sich eine rasch einsetzende Abnahme der Schlagzahl auf 10 und weniger in der Minute. Der Vorhof schlug dabei schneller als die Kammer. Diese Tatsache deutet auf eine Hemmung in der Überleitung hin. Einmal nahm die Schlagzahl von Kammer und Vorhof gleichmäßig ab. Die Kontraktion war dabei verlangsamt. Der Herztonus zeigte Schwankungen, indem er zunächst langsam abnahm, später wieder etwas anstieg. Die Hubhöhe erfuhr in allen drei Versuchen eine mehr oder weniger starke Zunahme. Nach weiteren 8, 12 und 24 Minuten des Convallanzusatzes kamen die Herzen nahezu in Diastole oder in Mittelstellung zum Stillstand. Die stark verzögerte Vergiftung des einen Herzens schien ihre Ursache

in der Widerstandsfähigkeit dieses Herzens selbst zu haben. Allgemein darf gesagt werden, daß das Convallan imstande ist, die Chinidinvergiftung zu verlangsamen. Auswaschen des Giftgemisches gelang nur in einem Falle. Die Hubhöhe war darnach größer als bei normal schlagenden Herzen, die Schlagzahl war allerdings nur 12 in der Minute.

d) Über die kombinierte Wirkung von Chinidin-Convallan in Mischung.

Normal schlagenden, isolierten Landfroschherzen wurde ein Gemisch von Chinidin 1:10,000 und Convallan 1:200 zugesetzt. Sofort nach Zusatz, also ohne längere Latenzzeit, zeigte sich geringe Tonussteigerung und Zunahme der Hubhöhe. In einem Falle kam es sogleich zu Gruppenbildung. Interessant war, daß nach $3^1/_2$ Minuten der kombinierten Giftwirkung Tonusabnahme in Verbindung mit Leistungssteigerung eintrat. Das Herz selbst war zu regelmäßiger, aber etwas verlangsamter Schlagfolge gekommen. Dieser Zustand währte nur kurze Zeit. Rasch fiel die Hubhöhe wieder ab, der Tonus stieg an. Nach 19 Minuten kam das Herz nach starker Pulsverlangsamung und Arhythmie zum Stillstand in Mittelstellung. Ein Auswaschen des Herzens gelang nicht. Ein anderes Herz zeigte nach vier Minuten Gifteinwirkung eine starke Abnahme der Hubhöhe und kleine Schwankungen im Tonus. Dieser Zustand ging nach 2 Minuten in eine unregelmäßige Schlagfolge über, indem schwache mit stärkeren Kontraktionen abwechselten. Später kam es langsam zu geringer Tonuszunahme. Zu normaler Schlagfolge kam es jedoch nicht mehr. Während des Versuches zeigte sich eine stetig abnehmende Schlagzahl des Herzens. Dieses Herz kam nach 12 Minuten zum Stillstand in Systole. Dreimaliger Ringerwechsel war von Erfolg und brachte das Herz zu regelmäßiger Schlagfolge mit 20 Schlägen in der Minute. Das letzte Herz in dieser Versuchsreihe zeigte nach Zusatz des Chinidin-Convallan-Gemisches das Bild unregelmäßiger Schlagfolge und Gruppenbildung. Die Pulszahl nahm stets ab, die Überleitung war gestört. Zeigte der Tonus anfänglich geringe Schwankungen, so nahm er nach 8 Minuten der Gifteinwirkung langsam zu, die Hubhöhe dagegen ab. Nach 15 Minuten blieb das Herz in Mittelstellung stehen. Dreimaliges Auswaschen des Herzens führte zu unregelmäßiger Schlagfolge, nicht zur Erholung.

Ergebnis.

Der für Convallan 1:200 typische Vergiftungsverlauf, der für diese Konzentration nach 11,75 Min. im Mittel zum systolischen Herzstillstand

führen müßte, konnte durch Chinidin 1:10,000 etwas verzögert werden. Die Vergiftungszeit betrug im Mittel 15 Minuten. Durchwegs wurde das Herz nach Chinidinzusatz stark geschädigt; am auffallendsten waren dabei Pulsabnahme und Hemmung der Überleitung. Der Herzstillstand erfolgte im Mittel nach 15 Minuten in Mittelstellung. Auswaschen der Gifte mit vollkommener Erholung des Herzens war nicht möglich. Stark verminderte Schlagzahl oder nur vereinzelte unregelmäßige Schläge wurden darnach beobachtet. Chinidin 1:10,000 schädigt das Landfroschherz in bekannter Weise. Durch Convallan 1:200 war es möglich, den sonst bald erreichten Chinidinherzstillstand zu verzögern. Der Herzstillstand erfolgte dann im Mittel nach 17 Minuten in Diastole oder in Mittelstellung. Ein Auswaschen der Herzgifte war nur einmal möglich, zu einer vollkommenen Erholung kam es jedoch nicht. Die Kombination von Chinidin 1:10,000 mit Convallan 1:200 in Mischung brachte eine Verzögerung des Chinidin - sowie Convallanherzstillstandes. Im Mittel beträgt die Vergiftungszeit für Chinidin 1:10,000 nur wenige Minuten, für Convallan 1:200 11,75 Minuten und für das Gemisch beider Arzneimittel 15,3 Minuten. Die Schädigung des Herzens hatte in jedem Falle tödlichen Ausgang. Die Herzen kamen in Mittelstellung bezw. Systole zum Stillstand. Öfterer Ringerwechsel konnte die Gifte nur teilweise aus den Herzen auswaschen.

Diskussion der Ergebnisse.

Chinin und Chinidin müssen im allgemeinen als hemmende Gifte für die Herztätigkeit angesehen werden. Eine Verschiedenheit beider Chinaalkaloide zeigte sich in der Auswaschbarkeit aus dem Herzen. Man geht nicht fehl, wenn man dem Chinin eine größere Affinität zum Herzmuskel zuschreibt. Toxische Dosen von Chinin und Chinidin schädigen das isolierte Froschherz. Die auffallendsten Symptome waren Verminderung der Arbeitsleistung, Abnahme der Pulzfrequenz mit häufig eintretender Frequenzhalbierung. Reizbildung, wie Reizleitung erfuhren eine deutliche Hemmung. Mehrmals konnten aber unregelmäßig oder mit „Gruppenbildung" schlagende Herzen durch Chinidinkonzentrationen von 1:10,000 zu normaler und regelmäßiger Schlagfolge gebracht werden. Der Tonus war meist nur geringen Schwankungen unterworfen, vielfach blieb er unbeeinflußt. Herzstillstand erfolgte in den meisten Fällen in Diastole, seltener in Mittelstellung. Interessant war eine gelegentliche Leistungssteigerung des Herzens durch schwache Konzentrationen von Chinin

bezw. Chinidin. Die Chininkonzentration von 1:5,000000 und Chinidinkonzentrationen von 1:10,000000 bis 1:1,000000 brachten isolierte Herzen von Wasserfröschen zu vermehrter Arbeitsleistung, die Hubhöhe nahm nach kurzer Latenzzeit zu. Die Schlagzahl blieb dabei konstant oder oder sie nahm etwas ab. Allerdings konnte diese Erscheinung nur am Herzen des Wasserfrosches, nicht des Landfrosches beobachtet werden. Daß nicht alle Herzen, die für diese niedrigen Konzentrationen eigenartige Leistungssteigerung zeigten, mag individuell bedingt sein.

Toxische Dosen von g-Strophanthin, Scillaren, Folinerin, Adovern und Convallan zeigten am isolierten Herzen von Rana temporaria einen im wesentlichen übereinstimmenden Vergiftungsverlauf. Nach einer für die einzelnen Glykoside etwas verschiedenen Latenzzeit kam es zu deutlich vermehrter Arbeitsleistung. Der Tonus erfuhr eine langsam einsetzende Steigerung. Stillstand erfolgte bei toxischen Konzentrationen der herzwirksamen Glykoside meist in Systole, gelegentlich in Mittelstellung; der Vorhof schlug meist noch einige Zeit in regelmäßiger, doch verlangsamter Folge weiter. Bei allen Glykosiden war regelmäßig eine fortschreitende Pulsverlangsamung zu beobachten. Durch Adovern kam es zu einer Hemmung der Überleitung. Nur das Convallan fällt aus der Reihe heraus. Mehrmals konnte nach Zugabe einer den anderen Glykosiden entsprechende, toxische Konzentration eine Frequenzsteigerung beobachtet werden. Wurden durch toxische Gaben von g-Strophanthin und Adovern vereinzelt Arhythmie und Gruppenbildung gesetzt, so konnten solche Störungen, die von vornherein bestanden, durch Convallan behoben werden. Auswaschen der Glykoside bis zur Erholung des Herzens gelang nicht. Einzelne unregelmäßige Kontraktionen oder stark verminderte Schlagzahl blieben zurück. Betrugen die Vergiftungszeiten bis zum definitiven Herzstillstand im Mittel für g-Strophanthin 1:400,000, 15,8 + 2,9 Minuten, für Scillaren 1:400,000 10 Minuten, für Folinerin 1:400,000 zwischen 12 und 13,5 Minuten, so war die Vergiftungszeit für Adovern 1:1,000 der Stammlösung 14,7 Minuten, für Convallan 1:200 11,75 Minuten. Durch Vergleich mit g-Strophanthin, Scillaren und Folinerin konnte ungefähr die Wirkungsstärke der im Handel befindlichen Lösung von „Adovern-Roche" bezw. Convallandragées aufgefunden werden. Ist die Vergiftungszeit maßgebend für die Geschwindigkeit des Eintritts der Vergiftung, so nimmt das Scillaren die erste Stelle ein. Dann folgt Convallan, Folinerin, Adovern und zuletzt g-Strophanthin. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß die Einordnung von „Adovern" und „Convallan" in

die Reihe mehr willkürlich erfolgte, da die Konzentration der handelsüblichen Produkte nicht zahlenmäßig angegeben ist, sondern durch Vergleich mit anderen Glykosiden erst gefunden werden mußte.

Chinidin 1:10,000 schädigte die mit g-Strophanthin, Scillaren und Folinerin 1:400,000, Adovern 1:1,000 oder mit Convallan 1:200 beschickten Herzen beträchtlich. Unter dem Bilde einer Abnahe der Herzleistung kam es zu einer Pulsverlangsamung; einmal war der Puls allerdings nur vorübergehend erhöht. Der Tonus war stets langsam im Ansteigen begriffen. Der Herzstillstand erfolgte nur einmal in Systole und zwar bei einer g-Strophanthin-Konzentration 1:400,000 nach relativ spätem Zusatz von Chinidin. Allgemein gewann man den Eindruck, daß je früher man Chinidin 1:10,000 zugab, desto häufiger kam es zur Ausbildung eines diastolischen Herzstillstandes, weil das Chinidin genügend Zeit hat, dem „Glykosideffekt" entgegen zu wirken. Meist kam es aber zum Stillstand in Mittelstellung. Der Vorhof schlug in den meisten Fällen, immer langsamer werdend, noch einige Zeit lang weiter. Waren nach g-Strophanthin oder Adovernzusatz Unregelmäßigkeiten im Herzschlag oder Gruppenbildung hervorgerufen worden, so konnten diese Schädigungen des Herzens nur bei Adovern durch Chinidin 1:10,000 behoben werden. Chinidin konnte die Vergiftungszeit von g-Strophanthin, Folinerin und Adovern nicht verzögern, vielmehr kam das Herz früher zum Stillstand. Zwei Versuchsreihen zeigten allerdings ein anderes Bild. Froschherzen wurden mit Scillaren bezw. Convallan beschickt. Gab man nach einigen Minuten Chinidin 1:10,000 zu, so wurde die tödliche Vergiftung verzögert. Einmal wurde schon nach drei Minuten der Scillareneinwirkung Chinidin 1:5,000 zugegeben. Der sofortigen Herzschädigung folgte Herzstillstand in Diastole nach insgesamt 6 Minuten. Die Vergiftungszeiten betrugen für g-Strophanthin 1:400,000 und nachfolgendem Chinidinzusatz von 1:10,000 im Mittel 11 Minuten, für Scillaren und Chinidin in gleichen Konzentrationen 25 Minuten, für Folinerin und Chinidin 5½ Minuten. Für Adovern 1:1000 und Chinidin 1:10,000 betrug die Vergiftungszeit 8 Minuten und für Convallan 1:200 und Chinidin 1:10,000 15 Minuten. Dabei ist zu beachten, daß zunächst das Glykosid und erst später Chinidin zugesetzt wurde.

g-Strophanthin und Scillaren, 1:400,000, Adovern 1:1,000 und Convallan 1:200 konnten den Vergiftungsverlauf einer Chinidinlösung von 1:10,000 verzögern. Ein anderes Ergebnis zeigte nur das Folinerin. Bei Zugabe von Folinerin 1:400,000 kam das mit Chinidin geschädigte Herz

bereits nach 4 Minuten zum Stillstand in Diastole. g-Strophanthin und Convallan konnten nicht nur den Chinidinstillstand verzögern, sondern umgekehrt wurde durch die Chinidinvorbehandlung des Herzens ihre eigene Giftwirkung verlangsamt. Bei allen Versuchen dieser Reihe zeigte sich nach Zusatz der herzwirksamen Glykoside eine mehr oder weniger starke Pulsverlangsamung und Zunahme der Hubhöhe. Der Tonus schwankte leicht zwischen einer geringen Zu- oder Abnahme. Bedeutsam ist die immer auftretende Hemmung der Überleitung, wohl eine Folge der Chinidinwirkung. Der Stillstand der Herzen erfolgte in Diastole oder in Mittelstellung. Die Gesamtvergiftungszeit betrug im Mittel nach Chinidinvorbehandlung bei Zusatz von g-Strophanthin 1:400,000 19 Minuten, von Scillaren 11 Minuten, von Folinerin 4 Minuten, von Adovern 11,5 Minuten und nach Zugabe von Convallan 17 Minuten. Auswaschen brachte die Herzen nie zu vollständiger Erholung. Für Scillaren und Folinerin war bei vorübergehend normaler Schlagfolge bezw. Pulsverlangsamung die Leistungssteigerung des Herzens größer.

Gab man mit Chinidin zugleich eines der herzwirksamen Glykoside in die Kanüle, so kam es in allen Fällen zu einer Pulsverlangsamung, zuweilen zu Frequenzhalbierung. Die Überleitung war stets gehemmt. Durch die Kombination Chinidin-Glykosid wurde der Chinidinstillstand immer beträchtlich verzögert. Für den Glykosidstillstand des Herzens war dies durchaus nicht jedesmal der Fall. Für die Kombination Chinidin mit Scillaren war er beträchtlich verzögert, für Chinidin mit Folinerin oder Convallan weniger stark. Stets kam es zu einem langsamen Ansteigen des Tonus. Die Herzleistung erfuhr bei verzögerter Vergiftung eine Zunahme. Die übrigen Versuche zeigten eine Abnahme der Hubhöhe, bezw. geringe Schwankungen nach beiden Seiten. Fast ausschließlich kamen die Herzen in Diastole oder Mittelstellung zum Stillstand. Nur bei Anwesenheit von Adovern und Convallan wurde ein Herzstillstand in Systole beobachtet. Er erfolgte für die Kombination Chinidin-g-Strophanthin in 8 Minuten, für Chinidin-Scillaren in 27 Minuten und für Chinidin-Folinerin in 17 Minuten. Die Kombination von Chinidin mit Adovern brachte das Herz in 10,7, Chinidin-Convallan in 15,3 Minuten zum Stillstand. Mehrmaliger Ringerwechsel konnte keine vollständige Erholung zuwege bringen.

Man kann wohl sagen, daß die herzwirksamen Glykoside immer imstande sind, den Chinidinvergiftungsverlauf zu verzögern. Eine „glückliche" Kombination von Chinidin mit Glykosid ist nur bei Scillaren und

Convallan gegeben. Dabei ist es vollkommen gleichgültig, ob zuerst Glykosid und darnach Chinidin und umgekehrt, oder beide zusammen gegeben werden. Stets war der Herzstillstand um einige Minuten verlängert. Eine Verzögerung des Herzstillstandes war noch festzustellen bei Zugabe von g-Strophanthin und Chinidin bezw. einer Kombination von Chinidin und Folinerin. Alle andere Kombinationen schädigten das Herz.

Mittlere Vergiftungszeiten des Landfroschherzens nach Zugabe von:

g-Strophanthin 1:400,000 15,8 ± 2,9 Minuten
Scillaren 1:400,000 10 Minuten
Folinerin 1:400,000 zwischen 12 und 13,5 Minuten
Adovern 1:1,000 der Stammlösung 14,7 Minuten
Convallan 1:200 des Auszuges 11,75 Minuten.

Kombinierte Anwendung von Glykosid und Chinidin in Mischung.

Mischung	Mittlere Vergiftungszeit	
Chinidin 1:10,000 + g-Strophanthin 1:400,000	8 Minuten	Vergiftungszeit verkürzt
Chinidin 1:10,000 + Scillaren 1:400,000	27 Minuten	= verlängert
Chinidin 1:10,000 + Folinerin 1:400,000	17 Minuten	= verlängert
Chinidin 1:10,000 + Adovern 1:1,000	10,7 Minuten	= verkürzt
Chinidin 1:10,000 + Convallan 1:200	15,3 Minuten	= verlängert.

Zusammenfassung.

Tödliche Dosen von g-Strophanthin, Scillaren, Folinerin, Adovern und Convallan zeigen an überlebenden Herzen von Rana temporaria im wesentlichen übereinstimmenden Vergiftungsverlauf. Nach Vorbehandlung mit g-Strophanthin, Folinerin und Adovern bewirkt Chinidin fast regelmäßig beschleunigten Herzstillstand. Werden aber die Herzen mit Scillaren und Convallan vorbehandelt, so verzögert Chinidin den Ver-

giftungsverlauf. Wurde umgekehrt eine Vorbehandlung mit Chinidin vorgenommen, so vermochten alle Glykoside, mit Ausnahme des Folinerins, den Chinidin-Herzstillstand hinauszuschieben, aber nicht zu verhindern. Die Herzen kamen dabei meist zum diastolischen Stillstand. Chinidin und die Glykoside der Digitalisgruppe stehen sich antagonistisch gegenüber, da das Alkaloid Chinidin die Herzfunktion hemmt, ferner diastolischen Herzstillstand hervorrufen kann, während die Glykoside entgegengesetzt, in systolischem Sinne auf das Herz einwirken. So konnte der Chinidinherzstillstand durch alle Glykoside in Mischung mit Chinidin, bei gleichzeitiger Anwendung, stets verzögert werden. Umgekehrt verzögerte das Chinidin in Mischung mit Glykosiden im allgemeinen den Glykosid-Herzstillstand mit Ausnahme bei g-Strophanthin und Adovern, wo er auffallend rasch erfolgte. Für den Endeffekt der kombinierten Vergiftung Chinidin $\leq\!=\!>$ Glykosid bei konstanten Chinidin- und Glykosidkonzentrationen scheinen Dauer der Vorbehandlung und Zeitpunkt der Zugabe des zweiten Arzneimittels, sowie die Reihenfolge derselben, von großer Bedeutung zu sein. Es kann so die Vergiftungszeit bis zum definitiven Herzstillstand verlängert, aber auch verkürzt werden. Bei Verwendung von Mischungen, also gleichzeitiger Einwirkung von Chinidin + Glykosid auf das Herz wurde bei Scillaren, Folinerin, Convallan, die Gesamt-Vergiftungszeit verlängert, jedoch bei g-Strophanthin und Adovern verkürzt. Das Alkaloid Chinidin mit hemmender Wirkung auf die Herzfunktion wird anscheinend ähnlich wie Chinin vom Herzen fester gebunden, wie manche „Glykoside II. Ordnung", die relativ rasch zerstört und ausgeschieden werden können. Die Kumulation scheint ja von der Stabilität des betreffenden Glykosids abhängig zu sein. Es ist aber sehr auffallend, daß gerade g-Strophanthin und Adovern die als „Glykoside II. Ordnung" angesehen werden, die Vergiftungszeit verkürzten. Man muß aber auch daran denken, daß durch die Vorbehandlung das Herz so verändert werden kann, daß das Eindringen eines zweiten nachfolgenden Arzneimittels beschleunigt oder verlangsamt erfolgt. So erklären sich vielleicht auch die anderen Versuchsergebnisse bei aufeinanderfolgender Vergiftung.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Professor Dr. med. et Dr. phil. K. Schübel für die Überlassung des Themas, sowie für seinen Rat und die Förderung der Arbeit meinen Dank aussprechen.

Schrifttum.

1) **Santesson:** „Über den Einfluß einiger China-Alkaloide auf die Leistungsfähigkeit der Kaltblütermuskeln" Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 30, S. 411 (1892)

2) **Zondek, S. G.:** „Die Bedeutung der Kalzium und Kalium Jonen bei Giftwirkungen am Herzen." II. Mitt.: Arsen und Chinin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 88, S. 158, (1920).

3) **Starkenstein:** „Beiträge zur ärztlichen Fortbildung", 9, Nr. 3/4.

4) **Rhode, Erwin:** „Heffters Handbuch" der exp. Pharmakol. 1923, Bd. 2, 1. Teil.

5) **Pels Leusden, Fr.:** „Über die Wirkung kleiner Konzentrationen einiger Chinabasen auf das freischlagende Herz". Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 112, S. 225, (1926).

6) **Veley und Waller:** Journ. of. Physiol., Proc. S. 19 (1909).

7) **Frey, W.:** „Weitere Erscheinungen mit Chinidin bei absoluter Herzunregelmäßigkeit". Berl. Klin. Wsch. 1918, Bd. 55, S. 849.

8) **Hofmann, F. B.:** „Über Vorhofflimmern und seine Unterdrückung durch Chinidin". Zsch. f. Biol. Bd. 71, S. 47 (1920).

9) **Frey, W.:** Die mechanische Latenzzeit d. Herzmuskels, Zschr. f. d. ges. experim. Med. Bd. 42, 2. Mitteilg, S. 624 (1924)

10) **Frey, W.:** „Über Vorhofflimmern beim Menschen u. seine Beseitigung durch Chinidin". Berl. Klin. Wschr. 1918 Bd. 55, S. 450.

11) **Meijboom, S. C. C.:** „Die flimmerwidrige Wirkung von Chinidin, Gravitol u. Nitroglycerin, untersucht am isol. Froschherzen". Arch. f. experim. Path. u. Pharm., Bd. 163, S. 583 (1932).

12) **Krehl, L. v.:** „Lebensbilder Paul Morawitz †" M. Med. Wschr. 1936, 83. Jahrg., Nr. 34, S. 1397.

13) **Müller, L.:** „Die perorale Adovernmedikation in d. Behandlung der Rhytmusstörungen d. Herzens". D. Med. Wschr. 1935, Nr. 6, S. 204.

14) **Schmitt, W.:** Inaug. Diss. Erlangen (1936)

15) **Fasching, Hans:** „Die pharmakol. Gehaltsbestimmung v. Strophanthinlösungen". Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 156, S. 211, 1930.

16) **Grünwald, F.:** „Über Scillaren." Arch. f. experim. Path. u. Pharm Bd. 97, S. 156, 1923.

17) **Flury und Neumann:** „Über Folinerin." Klin. Wschr. Jahrg. 14, Nr. 16, S. 562.

18) **Mylenbusch:** „Adovern, ein wirksames Thrombose-prophylacticum". M. M. Wschr. 1935, Nr. 38, S. 1535.

19) **Jansen u. Koopmann:** „Klinische Erfahrungen über Präparat 1,100 (Adovern)". Med. Klin. 1928, Nr. 16.

20) **Billigheimer, Ernst:** „Über Wirkung und Zusammenhänge von Calcium und Digitalis". Klin. Wschr. 1929, 724/6.

21) **Prospekt:** „Adovern" der F. Hoffmann-La Roche A. G.

22) **Straub, W.:** „Convallaria und Convallan". M. M. Wschr. 1936, Nr. 10, S. 386.

23) **Büttner:** „Über Convallan, ein Gesamtglykosidpräparat der Convallaria majalis." M. M. Wschr. 1936, Nr. 10, S. 387.

24) **Wiechmann:** „Über die Beseitigung von Giftwirkungen am Herzen durch Kalzium u. a. zweiwertige Kationen" Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 195, 588, 1922.

25) **Gehlen, Walter:** „Über kombinierte Strophanthin-Chininwirkung auf das Herz (Antagonismus)". Arch. f. experim. Path- und Pharm. Bd. 169, 195 (1933).

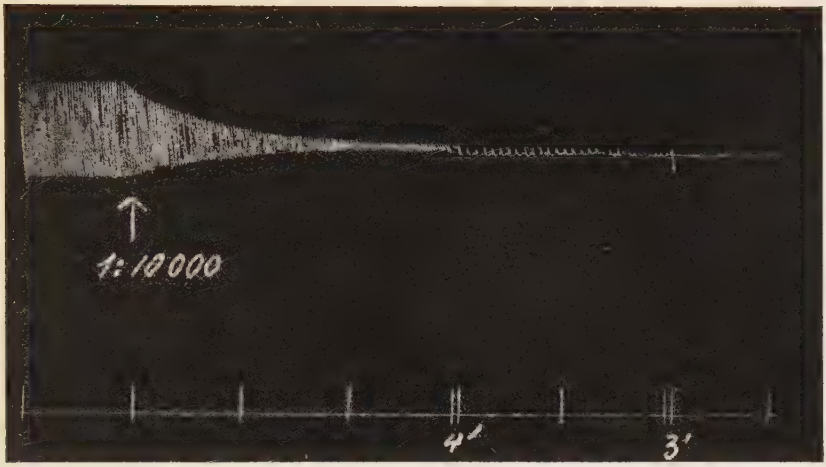

Abb. 1

Chinidinwirkung (Konzentration 1 : 10.000) auf das isolierte Herz von Rana esculenta

Vergiftungszeit: 8,5 Minuten

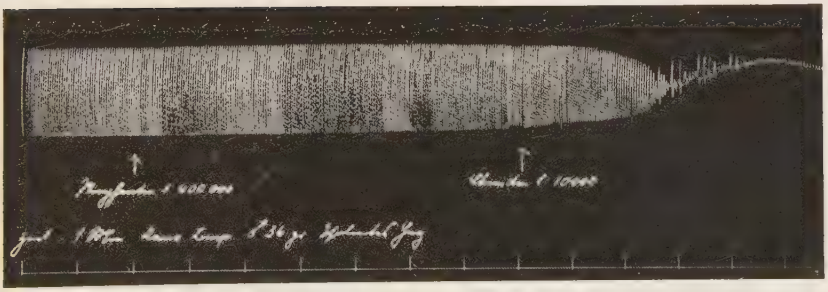

Abb. 2

Chinidinwirkung (Konzentration 1 : 10.000) auf das mit g-Strophantin 1 : 400.000 7 Minuten vorbehandelte Herz

Vergiftungszeit bis zum Kammerstillstand: 11 Minuten

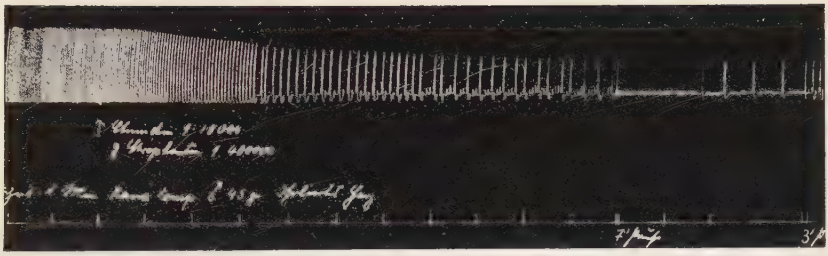

Abb. 3

Chinidin 1 : 10 000 + g-Strophanthin 1 : 400.000 in Mischung
Wirkung auf das Herz von Rana temporaria
Vergiftungszeit bis zum Kammerstillstand: 18 Minuten

Abb. 4

Scillarenwirkung (Konzentration 1 : 400 000) auf das mit Chinidin 1 : 10.000
2,5 Minuten vorbehandelte Herz von Rana temporaria
Vergiftungszeit bis zum Herzstillstand: 11 Minuten

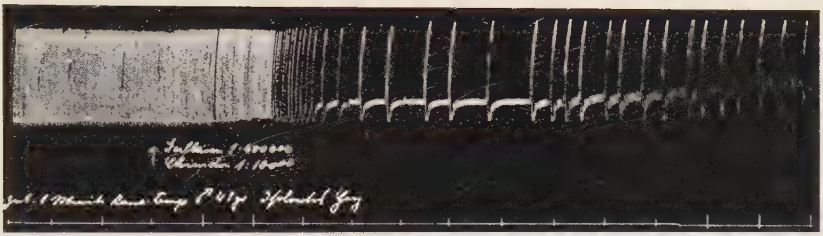

Abb. 5

Scillaren 1 : 400.000 + Chinidin 1 : 10.000 in Mischung
Wirkung auf das isolierte Herz von Rana temporaria
Vergiftungszeit: 27 Minuten

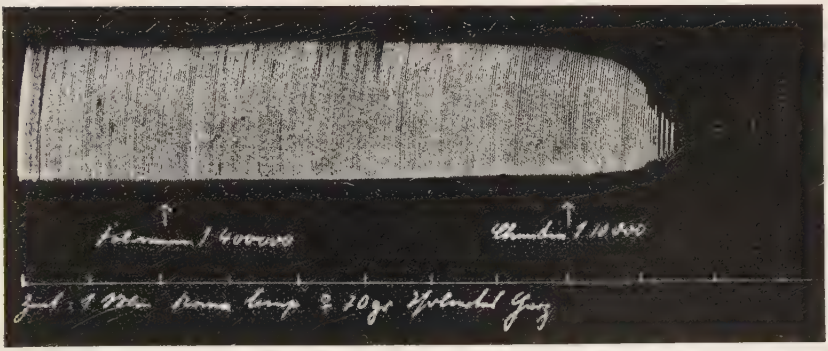

Abb. 6

Chinidinwirkung (Konzentration 1 : 10.000) auf das mit Folinerin 1 : 400.000
6 Minuten vorbehandelte Herz
Vergiftungszeit bis zum Herzstillstand: 7,5 Minuten

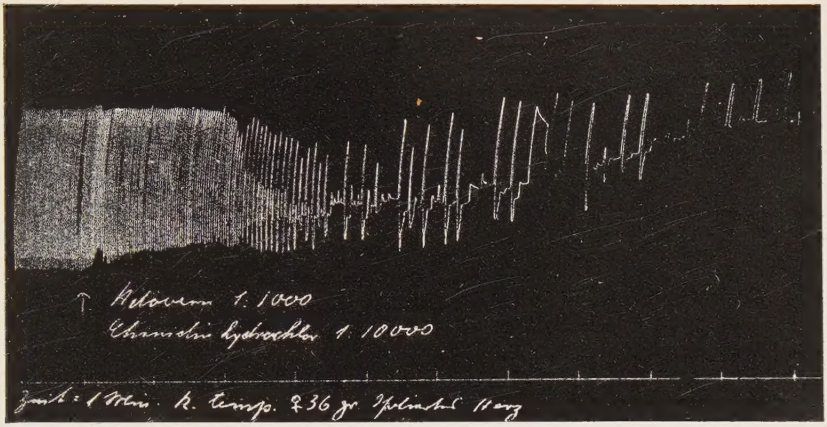

Abb. 7

Adovern 1 : 1.000 + Chinidin 1 : 10.000 in Mischung
Wirkung auf das isolierte Herz von Rana temporaria
Vergiftungszeit bis zum Herzstillstand: 10 Minuten

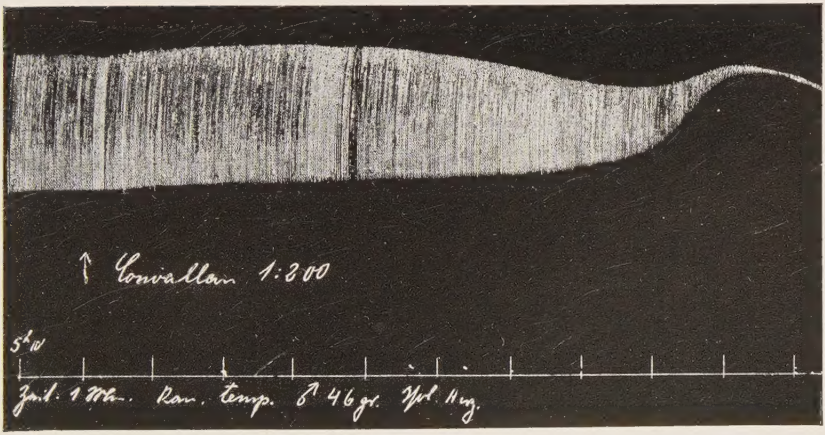

Abb. 8

Convallanwirkung (Konzentration 1 : 200)
auf das isolierte Herz von Rana temporaria
Vergiftungszeit bis zum Kammerstillstand: 9,5 Minuten

Lebenslauf.

Am 5. März 1913 wurde ich Arthur Schiller als Sohn des Vizewachtmeisters Johann Schiller in Erlangen geboren. Die Volksschule besuchte ich in Erlangen und in Hof i. B., die Oberrealschule in Hof und Nürnberg. Im März 1932 absolvierte ich. Im Mai 1932 immatrikulierte ich mich in Erlangen. Die ärztliche Vorprüfung legte ich in zwei Teilen ab und zwar den ersten Teil nach dem dritten Semester, den zweiten Teil nach dem fünften Semester, letzteren am 9. August 1934. Im 7. klinischen Semester studierte ich in Kiel, die restlichen Semester wieder in Erlangen. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 2. Dezember 1937. In der Zeit vom 15. Februar bis 15. April 1937 arbeitete ich experimentell am Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen.